

JC13 Rec'd PCT/PTO 13 APR 2005

DOCKET NO.: 270430US2PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Jacques MARTINERIE, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HEREWITH

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/FR03/50090

INTERNATIONAL FILING DATE: October 14, 2003

FOR: ANALYSIS METHOD AND REAL TIME MEDICAL OR COGNITIVE MONITORING
DEVICE USING THE ANALYSIS OF THE CEREBRAL ELECTROMAGNETIC ACTIVITY ON
AN INDIVIDUAL, APPLICATION OF THIS METHOD TO CHARACTERISE AND
DIFFERENTIATE BETWEEN PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL STATES

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**

Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that
the applicant claims as priority:

COUNTRY

France

APPLICATION NO

02 13007

DAY/MONTH/YEAR

18 October 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the
International Bureau in PCT Application No. PCT/FR03/50090. Receipt of the certified
copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been
acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Marvin J. Spivak
Attorney of Record
Registration No. 24,913
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

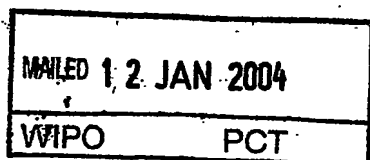
Customer Number

22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

BEST AVAILABLE COPY

20 OCT. 2003



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 18 SEP. 2003

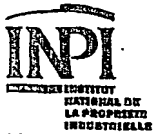
Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ
PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 260899

15 OCT 2002 REMISE DES PIÈCES DATE 75 INPI PARIS LIEU 0213007 N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 1 8 OCT. 2002		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE BREVATOME 3, rue du Docteur Lancereaux 75008 PARIS 422-5/S002	
Vos références pour ce dossier (facultatif) B14212 DB			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	Date
Demande de brevet initiale		N°	Date
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) PROCÉDE ET DISPOSITIF DE SUIVI MEDICAL OU COGNITIF EN TEMPS REEL A PARTIR DE L'ANALYSE DE L'ACTIVITE ELECTROMAGNETIQUE CEREBRALE D'UN INDIVIDU, APPLICATION DE CE PROCÉDE POUR CARACTERISER ET DIFFERENCIER DES ETATS PHYSIOLOGIQUES OU PATHOLOGIQUES			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	3 rue Michel Ange	
	Code postal et ville	75794 PARIS CEDEX 16	
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE 18 OCT 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 0213007		DB 540 W / 260899	
Vos références pour ce dossier : (facultatif)		B14212 DB	
6 MANDATAIRE			
Nom		LEHU	
Prénom		Jean	
Cabinet ou Société		BREVATOME 422-5/S002	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	3, rue du Docteur Lancereaux	
	Code postal et ville	75008	PARIS
N° de téléphone (facultatif)		01.53.83.94.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.45.63.83.33	
Adresse électronique (facultatif)		brevets.patents@brevaalex.com	
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition.) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) J. LEHU 422-5 S/002		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

PROCEDE ET DISPOSITIF DE SUIVI MEDICAL OU COGNITIF EN
TEMPS REEL A PARTIR DE L'ANALYSE DE L'ACTIVITE
ELECTROMAGNETIQUE CEREbraLE D'UN INDIVIDU,
APPLICATION DE CE PROCEDE POUR CARACTERISER ET
5 DIFFERENCIER DES ETATS PHYSIOLOGIQUES OU PATHOLOGIQUES

DESCRIPTION

Domaine technique

10

La présente invention concerne un procédé et un dispositif de suivi médical ou cognitif en temps réel à partir de l'analyse de l'activité électromagnétique cérébrale d'un individu, avec des
15 applications de ce procédé pour la différenciation et la caractérisation d'états physiologiques et pathologiques, notamment pour le traitement en temps réel de l'anticipation des crises d'épilepsie.

20

Etat de la technique antérieure

Rôle des interactions cérébrales chez
l'homme : la cartographie dynamique

25

Tout acte cérébral émerge d'une coopération entre plusieurs réseaux neuronaux spatialement distribués. A l'heure actuelle, et malgré leurs progrès récents, les principales techniques d'imagerie cérébrale (EEG (électroencéphalographie), MEG
30 (magnétoencéphalographie), IRMF (imagerie par résonance magnétique fonctionnelle) et TEP (tomographie par

émission de positions)) ne fournissent qu'une cartographie des activations cérébrales, sans rendre directement compte des interactions entre ces activations. La caractérisation de ces réseaux
5 fonctionnels nécessite à la fois.. :

- l'identification des régions cérébrales impliquées ;
- la compréhension des mécanismes d'interaction entre ceux-ci ; et
- 10 - la quantification précise de ces interactions.

L'observation du fonctionnement de ces réseaux n'est pas possible à partir de la seule cartographie des activités cérébrales. En effet,
15 comment savoir, parmi toutes les zones actives simultanément, celles qui participent à un même réseau ? La simple observation que deux zones sont actives en même temps ne suffit pas pour conclure qu'elles sont engagées dans le même processus
20 pathologique ou cognitif. Pour élucider ces mécanismes d'échange, il est nécessaire d'avoir des hypothèses explicites sur la nature de ces liens et de disposer de moyens techniques pour les observer.

Toutes les approches de l'art connu
25 s'appuient sur l'idée que l'existence d'un couplage entre deux zones doit se traduire par une corrélation entre leurs activités. Or, l'activité d'un groupe de neurones, par exemple une colonne corticale, peut se caractériser par deux types de mesure :

- 30 - un codage temporel avec le taux de décharges neuronales par seconde ; ou

- un codage par la synchronisation des activités oscillatoires des zones cérébrales impliquées dans un même réseau.

L'invention a pour objet de proposer un
5 procédé de cartographie dynamique du cerveau à partir d'une telle mesure de synchronie de phase, en partant de l'hypothèse selon laquelle les liens dynamiques entre les groupes neuronaux se manifestent par la synchronisation d'activité oscillatoire dans certaines
10 bandes de fréquence entre 0 et 2000 Hz.

Exemple d'application à la pathologie :
anticipation des crises d'épilepsie

15 Dans la suite de la description, le procédé de l'invention est appliqué, à titre d'exemple, et pour la clarté de l'exposé, au suivi médical d'un patient pour l'anticipation en temps réel de crises d'épilepsie. Il est, bien entendu, possible d'appliquer
20 le procédé de l'invention dans d'autres domaines et de caractériser, puis reconnaître des états physiologiques ou pathologiques en changeant la base de données.

L'épilepsie, une des affections neurologiques les plus fréquentes de l'enfant et de l'adulte (1 % de
25 la population), est la conséquence d'un désordre neuronal qui s'exprime par des décharges paroxystiques, récurrentes, du cortex cérébral. La traduction clinique en est la survenue soudaine des symptômes d'une crise. Cette émergence soudaine est difficile à interpréter
30 comme une réponse à un facteur externe déclenchant, qui est absent dans la plupart des situations, excepté les

rare épilepsies réflexes. La transition entre l'état dit « intercritique » et l'état critique (la crise) est une des phénoménologies primordiales de l'épilepsie, et cette intermittence apparaît comme le produit
5 imprévisible d'une auto-organisation interne au cerveau.

Aucune méthode traditionnelle (analyse linéaire) n'avait permis jusqu'à présent une anticipation significative de cet état de crise.

10 Deux publications récentes, référencées [1] et [2] en fin de description, décrivent une procédure qui permet, dans certaines conditions, d'anticiper les crises de plusieurs minutes à l'aide de nouvelles stratégies issues de la théorie des systèmes
15 dynamiques. Les méthodes de la dynamique non linéaire dérivent des mathématiques connues sous le nom générique de « Théorie du Chaos ». Elles permettent de révéler comment, derrière un signal électroencéphalographique en apparence aléatoire,
20 peuvent se cacher des lois ou des déterminismes précis. La possibilité d'anticiper la survenue de crises ouvre des perspectives très vastes.

L'anticipation des crises s'adresse aux nombreux patients présentant une épilepsie
25 pharmacorésistante, ce qui représente environ 25 % des patients épileptiques. La survenue intermittente et inattendue des crises est un facteur reconnu de mortalité (par accidents de voiture, ou mort subite) et de morbidité (notamment traumatismes crâniens et
30 faciaux). De plus, le caractère imprévisible des crises est considéré par les patients comme un des plus

importants facteurs de mauvaise qualité de vie. Les limitations liées au risque de crises sont d'ordre social (isolement lié à la peur de faire une crise en public), professionnel (métiers à risques interdits aux épileptiques) et personnel (conduite automobile interdite). La possibilité d'anticiper la survenue des crises serait un moyen d'aider les épileptiques à vivre mieux avec leurs crises. En plus de cette possibilité d'alerter le patient de l'imminence d'une crise, les stratégies d'anticipation devraient également aider à la réalisation d'examen complémentaires dans le cadre d'un bilan pré-chirurgical de leur épilepsie. D'autre part, de telles stratégies devraient ouvrir la voie à des interventions thérapeutiques avant même que la crise n'ait le temps d'émerger.

Le document référencé [1], cité ci-dessus, repose sur la quantification de la différence de similarité entre une dynamique de référence « normale » et la dynamique émergente épileptique. Cet indice de similarité est calculé indépendamment pour chacune des voies enregistrées. Les composantes spatiales et temporelles de la dynamique cérébrale peuvent être obtenues en alignant les évolutions de la déviation statistique des indices de chacune des voies. Néanmoins, cette méthode ne prend qu'indirectement en compte l'aspect spatial des modifications de la dynamique de l'électroencéphalographie (intracrânien et de surface) qui nous permettent de prédire l'imminence d'une crise. De fortes évidences suggèrent toutefois que cette période reflète la transition d'un état désordonné vers un état plus ordonné (ou moins

complexe) qui sont fortement susceptible de correspondre à des changements de synchronisation de plusieurs ensembles neuronaux distribués dans différentes structures cérébrales. Pour augmenter
5 l'efficacité de l'anticipation, l'idéal serait d'avoir des informations supplémentaires concernant les comportements spatio-temporels de la dynamique épileptogène, telles que des subtiles variations de l'activité ou les interdépendances entre régions
10 cérébrales distantes. De nombreuses observations suggèrent en effet que la détermination d'une zone de dysfonctionnements épileptiques unique de l'origine d'une crise est souvent très délicate. En particulier, de récents travaux ont largement argumenté l'importance
15 de concevoir les épilepsies partielles comme une manifestation d'une structure en réseau. En effet, il est vraisemblable que la propagation de la décharge facilite un certain nombre de connexions entre de multiples ensembles neuronaux, modifiant ainsi d'une
20 façon plus performante des connexions neuronales locales et à distance. Ainsi, l'organisation des dysfonctionnements épileptiques ne peut plus être envisagée de manière statique ou comme un dysfonctionnement local (foyer épileptique circonscrit)
25 mais répondre à un modèle dynamique spatio-temporel complexe, impliquant spatialement des réseaux neuronaux reliés par des connexions anormalement facilitées et mettant en jeu au cours du temps certains comportements synchronisés.

30 Pour étudier l'organisation spatiale du réseau épileptogène et caractériser les interactions

entre le réseau épileptogène et le reste du cerveau, les techniques linéaires (cross-corrélations dans le domaine temporel ou de cohérences dans le domaine fréquentiel) ont souvent été employées dans le passé.

5 Ces méthodes sont souvent, dans le cas de l'analyse entre signaux macroscopiques, limitées par leurs hypothèses concernant la stationnarité des signaux ainsi que la nature linéaire des interactions. Ceci est d'autant plus problématique, qu'en période épileptique,

10 on voit se renforcer nettement les comportements non linéaires.

L'invention a pour objet de dépasser ces limitations.

15 Exposé de l'invention

L'invention concerne un procédé de suivi médical ou cognitif en temps réel, à partir de l'analyse électromagnétique cérébrale d'un individu,

20 caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- une étape d'acquisition et de numérisation de signaux électrophysiologiques ;
- une étape de calcul de synchronisation entre toutes les paires de signaux, dans chaque bande
- 25 de fréquences comprise entre 0 et 2000 Hz, pour constituer une base de données d'états de référence ;
- une étape de validation statistique d'une période analysée en temps réel ;
- une étape de détection de périodes
- 30 cognitives spécifiques, ou de périodes pathologiques ;

- une étape éventuelle d'émission d'un signal
alerte.

Avantageusement, ledit procédé comprend une analyse associée à au moins l'un des types de signaux
5 électrophysiologiques suivants : électrocardiogrammes, électrooculogrammes, électrodermogrammes, signaux de respiration.

Avantageusement, lors de l'étape de validation statistique, on utilise une méthode PLS, qui
10 estime la différence de phase entre les oscillations des signaux de deux électrodes. Le niveau statistique de la synchronisation PLS entre deux signaux est évalué à l'aide de la variance circulaire de la différence de phase entre les signaux ou à l'aide de l'entropie
15 normalisée de Shannon de la différence de phase entre les signaux.

Le procédé de l'invention peut être utilisé pour caractériser et différencier des états physiologiques ou pathologiques, par exemple pour
20 l'anticipation de crises d'épilepsie.

Le procédé de l'invention peut s'appliquer à d'autres domaines d'application, tels que :

- au sommeil : différenciation entre les différents stades de sommeil ;
- 25 - à l'anesthésie : caractérisation des stades d'endormissement sous anesthésie avec un contrôle automatique de la régulation de la substance injectée ;
- à la dépression : avec le suivi électrophysiologique d'un malade dépressif et la
30 caractérisation de ses traits ou états et, en conséquence, l'ajustement de son traitement ;

- à la schizophrénie : avec le suivi électrophysiologique d'un malade et la quantification de ses traits ou états à des fins d'aide au diagnostic et à la thérapeutique.

5 - à l'aide du diagnostic pour les maladies neurologiques telles que : Parkinson, Alzheimer.

 - à la caractérisation d'états cognitifs (niveaux de vigilance et d'attention, de perception et de reconnaissance consciente et non consciente de
10 stimulations visuelles, auditives, somesthésiques et également émotionnelles (peur, joie, etc.).

L'invention concerne également un dispositif de suivi médical ou cognitif en temps réel à partir de l'analyse de l'activité électromagnétique cérébrale.
15 d'un individu, appelé "neurosynchronomètre", permettant la mise en œuvre de ce procédé, caractérisé en ce qu'il comprend :

- des circuits d'acquisition des signaux de l'activité électrique du cerveau ;
- 20 - un processeur permettant l'acquisition et le traitement de ces signaux ;
- un circuit d'alerte pour le malade ou son environnement.

Le dispositif de l'invention est un
25 dispositif autonome, léger et transportable par le patient. Pour permettre aux sujets une autonomie complète, le dispositif de l'invention peut être miniaturisé pour pouvoir être implanté en sous-cutané, comme un stimulateur.

Brève description des dessins

- La figure 1 illustre les différentes étapes
5 du procédé de l'invention, à partir de l'analyse
d'électroencéphalogrammes (EEGs).

- La figure 2 illustre plus précisément les
étapes du procédé de l'invention.

- La figure 3 illustre le dispositif de
10 l'invention.

- La figure 4 représente des chronogrammes
explicatifs du traitement des électroencéphalogrammes
avec le procédé de l'invention.

- La figure 5 illustre un exemple de mise en
15 œuvre du procédé de traitement en temps réel de
l'épilepsie selon l'invention.

Exposé détaillé de modes de réalisation particuliers

20

L'activité neuroélectrique dans une bande de
fréquence restreinte se caractérise par son énergie et
sa phase, si bien que la mise en évidence d'une
relation entre deux groupes neuronaux dans une certaine
25 bande de fréquence passe par la démonstration d'une
corrélation significative entre les variations de leurs
énergies ou de leurs phases. La méthode la plus
couramment employée utilise simultanément l'énergie et
la phase. Elle consiste à calculer la cohérence entre
30 les signaux selon l'indice de « Magnitude Squared
Coherence » (MSC).

Cet indice MSC est une mesure globale dans laquelle il est difficile de séparer l'influence de la phase de celle de l'énergie. Or, une corrélation entre les variations des phases des deux signaux peut s'avérer suffisante pour démontrer un couplage entre deux groupes neuronaux (document référencé [3]).

Le procédé de l'invention permet une mesure de synchronie, en utilisant uniquement la phase : la méthode des « Phase Locking Statistics » (PLS). Pour une latence donnée, cette méthode estime la différence de phase entre les oscillations des signaux de deux électrodes. Si cette différence de phase reste relativement constante au cours de la période analysée, on obtient alors un indice PLS élevé, signe d'une synchronie significative entre les deux électrodes.

Cette méthode PLS est suffisamment précise pour détecter des périodes de synchronie et se révèle donc adaptée pour décrire une succession de synchronies transitoires comme celles supposées intervenir dans le traitement cognitif ou bien pour caractériser des synchronies plus soutenues comme celles supposées caractériser des états pathologiques.

Cette méthode permet de mesurer le degré de synchronisation entre les activités des diverses régions cérébrales. La synchronie entre deux groupes neuronaux se définit dans une certaine bande de fréquence comme une corrélation significative entre les variations temporelles de leur phase : il s'agit alors d'un accrochage de phase ou « phase-locking ». Néanmoins, compte tenu des effets de volume (l'activité d'une seule population neuronale peut ainsi être captée

par deux électrodes relativement éloignées) et du bruit de fond neuronal, la détection d'une synchronie entre deux régions doit suivre une démarche statistique. La validité statistique des mesures est alors testée par
5 la construction de données de remplacement bivariées.

L'invention peut ainsi utiliser une méthode d'estimation statistique basée sur l'emploi de données de remplacement (« surrogate data »), qui permet à la méthode PLS de s'appliquer, contrairement à la méthode
10 MSC, à des signaux neuroélectriques non-stationnaires, comme c'est le cas de la plupart des signaux biologiques.

Le procédé de l'invention est donc un procédé de suivi médical ou cognitif en temps réel à partir de
15 l'analyse de l'activité électromagnétique cérébrale d'un individu, associée à l'analyse éventuelle d'autres signaux électrophysiologiques (électrocardiogrammes, électrooculogrammes, électrodermogrammes, signaux de la respiration), pour notamment détecter des périodes
20 cognitives, ou des périodes pathologiques, spécifiques, par exemple une crise d'épilepsie en préparation, et fournir dans tous les cas un signal d'alerte nécessaire pour permettre une prévention ou une intervention thérapeutique.

25 Comme illustré sur la figure 1, le procédé de l'invention comprend les étapes suivantes :

- une étape 10 d'acquisition et de numérisation des signaux électrophysiologiques : en général, un casque de 27 électrodes à 128 électrodes
30 selon la problématique à résoudre, posé sur le scalp d'un individu, permet l'enregistrement de l'activité

cérébrale de celui-ci avec une assez bonne résolution spatiale. Quelques signaux supplémentaires peuvent être acquis simultanément (signaux du mouvement des yeux, de l'activité cardiaque, etc.) ;

5 - une étape 11 de calcul de synchronisation entre toutes les paires des signaux et dans plusieurs bandes de fréquence pour constituer une base de données (étape 12) d'états de référence dépendant de la problématique mise en place (pathologiques, sommeil, 10 veille, vigilance, etc.) ;

 - une étape 13 de validation statistique de la période analysée en temps réel, qui permet de classer cette période à partir de la base de données. Cette validation repose sur une méthode de 15 discrimination non paramétrique multidimensionnelle ;

 - une étape 14 de détection de périodes cognitives ou de périodes pathologiques spécifiques ;

 - une étape 15 éventuelle d'émission d'un signal alerte.

20 Plus précisément, comme illustré sur la figure 2, à partir d'une base de données de k classes, on peut avoir successivement :

 - calcul de la partition de l'espace des variables par probabilités Bayésiennes S_{ref}^k ;

25 - classement d'une fenêtre temporelle x, par exemple de 10 secondes, dans la base des k classes ;

 - détection éventuelle d'une classe avec alerte.

30 Comme illustré sur la figure 3, le dispositif autonome de suivi médical ou cognitif en temps réel à

partir de l'analyse électromagnétique cérébrale d'un individu comprend des circuits d'acquisition (amplificateur 20, convertisseur analogique-numérique 21, tampon 22) des signaux de l'activité électrique du cerveau, un processeur 23 permettant l'acquisition et le traitement de ces signaux et un circuit d'alerte 24 pour le malade ou pour son environnement, par exemple un voyant.

10 Résultats attendus en épilepsie et
 implication clinique

On a observé que certains couples d'électrodes dans la périphérie de la zone épileptogène présentent systématiquement, avant une crise, une modification significative de leur degré de synchronie, notamment par exemple dans la bande des fréquences alpha (8-12 Hz), bêta (15-30 Hz) et gamma (30-70 Hz). De manière intéressante, ces synchronisations ont récemment reçu une grande attention pour leur possible rôle dans les phénomènes d'intégration de large échelle pendant la cognition. Ces résultats suggèrent ainsi que les populations neuronales sous-jacentes à la zone épileptogène modifient, avant la crise, leurs relations avec une dynamique de plus grande échelle. Ces changements dans les synchronisations peuvent conduire à une « isolation dynamique » du foyer et pourraient fournir, de manière récurrente une population neuronale facilement recrutée par les processus épileptiques.

30 Les nouvelles techniques d'analyses des synchronisations de l'électroencéphalographie,

utilisées dans le procédé de l'invention, permettent de quantifier très précisément l'activité cérébrale précritique. Cette possibilité d'anticiper la survenue de crises ouvre des perspectives médicales très
 5 vastes :

- en recherche fondamentale, par la caractérisation des modifications neurobiologiques qui surviennent pendant cette phase précritique ;
- en clinique, par la possibilité de prévenir
 10 le patient, et d'essayer de faire avorter la crise en préparation par une intervention thérapeutique.

Tout particulièrement, la neurostimulation électrique est apparue récemment comme une solution thérapeutique prometteuse pour d'autres pathologies,
 15 notamment dans la maladie de Parkinson. Suivant cette optique, à la destruction mécanique d'une région cérébrale prédéfinie, s'est substitué le principe d'un traitement conservateur par stimulations électriques pour renforcer ou inhiber une activité neuronale. La
 20 possibilité d'une anticipation des crises que permet le procédé de l'invention est à cet égard décisive, puisqu'elle donne une réponse à la question du « quand stimuler ? ». En effet, ces stimulations peuvent être appliquées lorsqu'un état préictal est détecté et
 25 visent à déstabiliser les processus épileptogènes avant que ceux-ci ne deviennent irréversibles au moment de la crise. C'est l'approche que l'on désire avoir sur un plus long terme chez les patients investigués par électrodes intracérébrales.

30 D'autre part, la technique d'analyse des synchronisations de l'électroencéphalographie peut

permettre les développements d'interventions
« cognitives ». En effet, certains patients décrivent
la faculté qu'ils ont d'interrompre leur crise
débutante par des activités cognitives spécifiques ou
5 par des activités motrices. Ces phénomènes reposent
vraisemblablement sur une déstabilisation du processus
épileptique par l'apparition de nouvelles activités
électriques au sein du cortex cérébral. La modulation
d'une activité épileptique par des synchronisations
10 cognitives a été également démontrée par les
inventeurs.

D'autres interventions peuvent également être
appliquées, par exemple l'intervention pharmacologique,
consistant en l'administration d'un médicament
15 antiépileptique d'action rapide (comme les
benzodiazépines).

Ces possibilités d'alerte et d'interventions,
offertes par l'anticipation des crises, impliquent
nécessairement l'anticipation en « temps réel »,
20 c'est-à-dire que les résultats des calculs
mathématiques soient comme dans le procédé de
l'invention obtenus instantanément, et non de façon
différée.

La capacité d'anticipation des crises permet
25 également d'améliorer la réalisation d'examens
effectués lors du bilan préchirurgical des épilepsies
partielles pharmacorésistantes. Notamment, la
réalisation de la scintigraphie cérébrale précritique
(SPECT-ictal) est facilitée par la mise en alerte de
30 l'équipe : l'injection du traceur radioactif au tout
début de la crise, voire juste avant, localise mieux le

foyer épileptogène. Les temps d'hospitalisation peuvent être alors considérablement réduits et le temps d'occupation des systèmes d'imagerie optimisé. La possibilité d'anticiper la survenue des crises d'épilepsie, grâce à l'électroencéphalographie de profondeur et de surface ouvre des perspectives très vastes en application sociale et clinique.

Procédure mathématique utilisée pour le calcul de synchronie de phase entre deux signaux

La phase instantanée d'un signal peut être calculée soit à l'aide d'un signal analytique, concept introduit par Gabor en 1946 et récemment appliqué sur des données expérimentales, soit par convolution avec une ondelette complexe spécifique (Lachaux et al, Human Brain Mapping, 1999).

Pour un signal arbitraire $s(t)$, le signal analytique ζ est une fonction complexe dépendant du temps et définie comme suit :

$$\alpha(t) = s(t) + j\tilde{s}(t) = A(t)e^{j\phi(t)} \quad (1)$$

où la fonction $\tilde{s}(t)$ est la transformée de Hilbert de $s(t)$:

$$\tilde{s}(t) = \frac{1}{\pi} P.V. \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{s(\tau)}{t - \tau} d\tau \quad (2)$$

P. V. indique que l'intégrale est calculée au sens de la valeur principale de Cauchy. L'amplitude

instantanée $A(t)$ et la phase instantanée $\phi(t)$ du signal $s(t)$ sont uniquement définies par l'équation (1). Comme on peut le voir dans l'équation (2), $\tilde{s}(t)$ est considéré comme le produit de convolution de $s(t)$ et de $1/\pi$. Cela signifie que la transformée de Hilbert est équivalente à un filtre dont la réponse en amplitude est unitaire et la réponse en phase décalée de $\pi/2$ pour toutes les fréquences. Si cette transformée peut s'appliquer en théorie à des signaux à large bande de fréquence, la notion de phase dans ce cas n'est pas très claire. En pratique seulement des signaux à bande étroite obtenus par filtrage sont utilisés. En conséquence, un filtrage est toujours effectué dans une bande de fréquence spécifique. Plusieurs bandes de fréquence peuvent être retenues. La même bande de fréquence est utilisée pour deux signaux en cas d'une synchronie 1:1. Des bandes de fréquence différentes sont employées pour l'étude des synchronies $n:m$. Le niveau statistique de la synchronisation PLS entre deux signaux est évalué à l'aide d'un des deux indices suivants :

- la variance circulaire de la différence de phase ($\Delta\phi$) entre les signaux ; ou
- l'entropie normalisée de Shannon de cette différence de phase ($\Delta\phi$).

La variance circulaire est telle que :

$$VC = \left| \sum_{k=1}^M e^{i\Delta\phi_k} \right|$$

L'entropie normalisée de Shannon est telle que :

$$\gamma = (H_{\max} - H) / H_{\max}$$

avec l'entropie H définie par :

$$H = - \sum_{k=1}^N p_k \ln p_k$$

où N est le nombre de classe, $H_{\max} = \ln(N)$ l'entropie maximale, et p_k la fréquence relative de la différence de phase dans la $k^{\text{ième}}$ classe. Le nombre optimal de classe est $N = \exp[0,626 + 0,4 \ln(M-1)]$ où M est le nombre d'éléments (différence de phase) à classer. Avec cette normalisation, les valeurs de γ sont comprises, pour 95 % des « surrogates » (valeurs de remplacement), entre 0 (distribution uniforme et pas de synchronisation) et 1 (parfaite synchronisation). Ce calcul est fait pour toutes les paires de capteurs enregistrés dans le protocole de montage. Pour 27 électrodes d'un montage standard, le nombre de paires distinctes est de $26 \times 25 / 2 = 325$ et pour 128 électrodes, il s'élève à 8001.

Ainsi, comme illustré sur la figure 4, on a successivement :

- filtrage passe-bande de deux signaux obtenus aux deux électrodes 30 et 31 ($f \pm 1$ Hz) ;
- transformée de Hilbert de ces signaux ;
- évaluation du niveau statistique de la synchronisation PLS à l'aide de deux indices :
 - entropie de $\Delta\phi$ (différence de phase entre ϕ_1 et ϕ_2) ;

. variance circulaire de $\Delta\phi$.

La deuxième étape consiste en la mise en place de la base de données des états calibrés du sujet en fonction de l'objectif à atteindre.

5 La troisième étape est une étape de discrimination à but décisionnel. Etant donné une période d'enregistrement de 10 secondes en pathologie, mais parfois beaucoup plus courte pour la discrimination d'états cognitifs, dont on connaît la
10 quantification par la méthode de synchronisation, on essaye de l'affecter à une classe, caractérisant un état cérébral parmi plusieurs. C'est un problème de classement, qui suppose que l'on a défini à priori un ensemble de classes. La principale difficulté est la
15 dimension de l'espace des variables. En effet, quantifier la synchronisation entre tous les couples de capteurs et dans 6 bandes de fréquence correspond à un espace de variable de dimension $p=1950$ (325×6) pour un montage à 27 électrodes. La probabilité a posteriori
20 d'appartenance de la fenêtre temporelle x analysée aux k différents groupes d'états cérébraux a pour expression (théorème de Bayes) :

$$P(G_r / x) = P(G_r) \cdot P(x / G_r) / \sum_{j=1}^K P(G_j) \cdot P(x / G_j) \quad \text{avec } r = 1, \dots, k$$

25

$P(G_r)$ est la probabilité a priori d'appartenance à une classe et est estimée en pratique par la fréquence des éléments de G_r dans l'échantillon total. Les différentes $P(x/G_r)$ sont estimées par les
30 densités de probabilité. Pour chaque nouvelle période x

analysée et à classer dans l'un des k groupes, on recherche les q plus proches voisins de chacun des k groupes en définissant ainsi le rayon moyen r_k de l'hypersphère $HS(r_k, x)$ contenant la moyenne des q voisins de x et le volume A_k de l'hypersphère correspondante dans l'espace R^p . Ainsi la densité de probabilité $P(x/G_r)$ peut être estimée par :

$$\hat{P}(x / G_r) = \frac{q}{n_r A_r}$$

10

et x est affecté au groupe $j \in [1, k]$ si : $P(G_j/x) = \max\{P(G_r/x) ; r=1, 2, \dots, k\}$.

Exemple de mise en œuvre de l'invention

15

Le dispositif de l'invention a été appliqué aux enregistrements électriques cérébraux intracrâniens de patients relevant d'un traitement chirurgical de leur épilepsie temporale et on a pu ainsi montrer, qu'il est possible d'anticiper les crises de plusieurs minutes et qu'il existe un phénomène déterministe de « route vers la crise », comme illustré sur la figure 4. Le dispositif de l'invention permet une anticipation de la crise dans la bande de fréquence 10-20 Hz de près de 20 minutes avant la crise et est caractérisé par une diminution de synchronisation. Le spectre de puissance, procédure classique en traitement du signal, ne montre pas de claires modifications.

Le procédé de l'invention est spécialement adapté aux situations cliniques et permet en raison

30

d'une faible sensibilité aux artefacts
d'enregistrement, d'étendre les résultats à
l'électroencéphalographie de surface.

REFERENCES

- 1
5 [1] LE VAN QUYEN M., MARTINERIE J., NAVARRO V., BOON
P., D'HAVE M., ADAM C., RENAULT B., VARELA F. ET
BAULAC M., « Anticipation of epileptic seizures
from standard surface EEG recordings » (2001, The
Lancet, 357, pages 183-188).
- 10 [2] MARTINERIE J., ADAM C., LE VAN QUYEN M., BAULAC M.,
CLEMENCEAU S., RENAULT B., VARELA F., « Can
epileptic seizure be anticipated by nonlinear
analysis ? » (Nature Medicine 1998, vol. 4, 10,
pages 1173-1176).
- 15 [3] VARELA F., LACHAUX J. P., RODRIGUEZ E. et
MARTINERIE J., « The Brainweb : Phase
synchronization and Large-scale integration »
(Nature Reviews Neuroscience 2001, 2, pages
229-239).

REVENDICATIONS

1. Procédé de suivi médical ou cognitif en temps réel à partir de l'analyse électromagnétique
5 cérébrale d'un individu, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- une étape (10) d'acquisition et de numérisation de signaux électrophysiologiques ;
- une étape (11) de calcul de synchronisation
10 entre toutes les paires de signaux, dans chaque bande de fréquences comprise entre 0 et 2000 Hz, pour constituer une base de données d'états de référence (12) ;
- une étape (13) de validation statistique
15 d'une période analysée en temps réel ;
- une étape (14) de détection de périodes cognitives ou de périodes pathologiques spécifiques ;
- une étape (15) éventuelle d'émission d'un signal alerte.

20

2. Procédé selon la revendication 1, qui comprend parfois une analyse associée à au moins l'un des types de signaux électrophysiologiques suivants :
électrocardiogrammes, électrooculogrammes,
25 électrodermogrammes, signaux de respiration.

3. Procédé selon la revendication 1, qui, lors de l'étape de validation statistique, utilise une méthode PLS qui estime la différence de phase entre les
30 oscillations des signaux de deux électrodes.

REVENDEICATIONS

1. Procédé d'analyse des synchronisations de l'électroencéphalographie d'un individu à partir de
5 l'analyse électromagnétique cérébrale de celui-ci, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- une étape (10) d'acquisition et de numérisation de signaux électrophysiologiques ;
- une étape (11) de calcul de synchronisation
10 entre toutes les paires de signaux, dans chaque bande de fréquences comprise entre 0 et 2000 Hz, pour constituer une base de données d'états de référence (12) ;
- une étape (13) de validation statistique
15 d'une période analysée en temps réel, qui permet de classer cette période à partir de la base de données,
- une étape (14) de détection de périodes spécifiques présentant un degré de synchronisation déterminé.

20

2. Procédé selon la revendication 1, qui comprend une analyse associée à au moins l'un des types de signaux électrophysiologiques suivants : électrocardiogrammes, électroocculogrammes,
25 électrodermogrammes, signaux de respiration.

3. Procédé selon la revendication 1, qui, lors de l'étape de validation statistique, utilise une méthode PLS qui estime la différence de phase entre les
30 oscillations des signaux de deux électrodes.

4. Procédé selon la revendication 3, dans lequel le niveau statistique de la synchronisation PLS entre deux signaux est évalué à l'aide de la variance circulaire de la différence de phase entre les signaux.

5

5. Procédé selon la revendication 3, dans lequel le niveau statistique de la synchronisation PLS entre deux signaux est évalué à l'aide de l'entropie normalisée de Shannon de la différence de phase entre les signaux.

10

6. Dispositif autonome de suivi médical ou cognitif en temps réel à partir de l'analyse de l'activité électromagnétique cérébrale d'un individu, de mise en œuvre du procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend :

15

- des circuits (20, 21, 22) d'acquisition des signaux de l'activité électrique du cerveau ;

20

- un processeur (23) permettant l'acquisition et le traitement de ces signaux ;

- un circuit d'alerte pour le malade ou son environnement.

25

7. Dispositif selon la revendication 6, qui est portable par le sujet ou implanté.

8. Application du procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour caractériser et différencier des états physiologiques ou pathologiques.

30

4. Procédé selon la revendication 3, dans lequel le niveau statistique de la synchronisation PLS entre deux signaux est évalué à l'aide de la variance circulaire de la différence de phase entre les signaux.

5

5. Procédé selon la revendication 3, dans lequel le niveau statistique de la synchronisation PLS entre deux signaux est évalué à l'aide de l'entropie normalisée de Shannon de la différence de phase entre les signaux.

10

6. Application du procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 à un suivi cognitif en temps réel.

15

7. Dispositif autonome de suivi médical ou cognitif en temps réel à partir de l'analyse électromagnétique cérébrale d'un individu, caractérisé en ce qu'il comprend :

20

- des moyens (10) d'acquisition et de numérisation de signaux électrophysiologiques ;

25

- des moyens (11) de calcul de synchronisation entre toutes les paires de signaux, dans chaque bande de fréquences comprise entre 0 et 2000 Hz, pour constituer une base de données d'états de référence (12) ;

- des moyens (13) de validation statistique d'une période analysée en temps réel ;

30

- des moyens (14) de détection de périodes cognitives ou de périodes pathologiques spécifiques ;

- des moyens (15) d'émission éventuelle d'un signal alerte.

9. Application du procédé selon la revendication 8, pour l'anticipation de crises d'épilepsie.

5

10. Application du procédé selon la revendication 8, pour l'aide au diagnostic du stade précoce des maladies de Parkinson et d'Alzheimer.

10

11. Application du procédé selon la revendication 8, pour l'aide au diagnostic de la Schizophrénie et de la Dépression.

8. Dispositif selon la revendication 7, qui comprend des moyens d'analyse associée à au moins l'un des types de signaux électrophysiologiques suivants :

5 électrocardiogrammes, électroocculogrammes, électrodermogrammes, signaux de respiration.

9. Dispositif selon la revendication 7, dans lequel les moyens de validation statistique utilisent

10 une méthode PLS qui estime la différence de phase entre les oscillations des signaux de deux électrodes.

10. Dispositif selon la revendication 9, dans lequel le niveau statistique de la synchronisation PLS

15 entre deux signaux est évalué à l'aide de la variance circulaire de la différence de phase entre les signaux.

11. Dispositif selon la revendication 9, dans lequel le niveau statistique de la synchronisation PLS

20 entre deux signaux est évalué à l'aide de l'entropie normalisée de Shannon de la différence de phase entre les signaux.

12. Dispositif selon la revendication 7, qui

25 comprend :

- des circuits (20, 21, 22) d'acquisition des signaux de l'activité électrique du cerveau ;
- un processeur (23) permettant l'acquisition et le traitement de ces signaux ;
- 30 - un circuit d'alerte pour l'individu ou son environnement.

13. Dispositif selon la revendication 7, qui est un dispositif transportable par ledit individu.

5 14. Dispositif selon la revendication 7 , qui est miniaturisé pour pouvoir être implanté en sous-cutané.

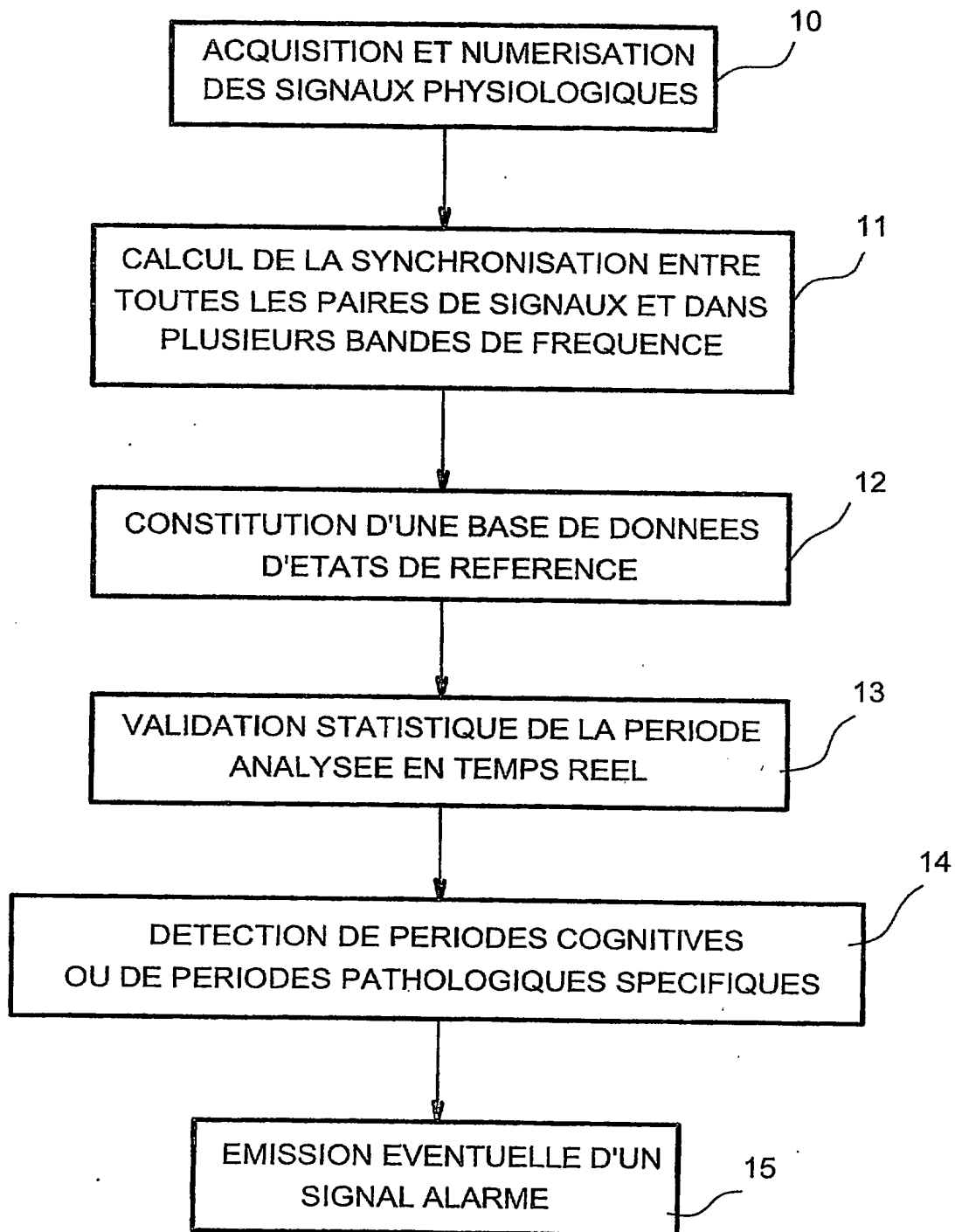


FIG. 1

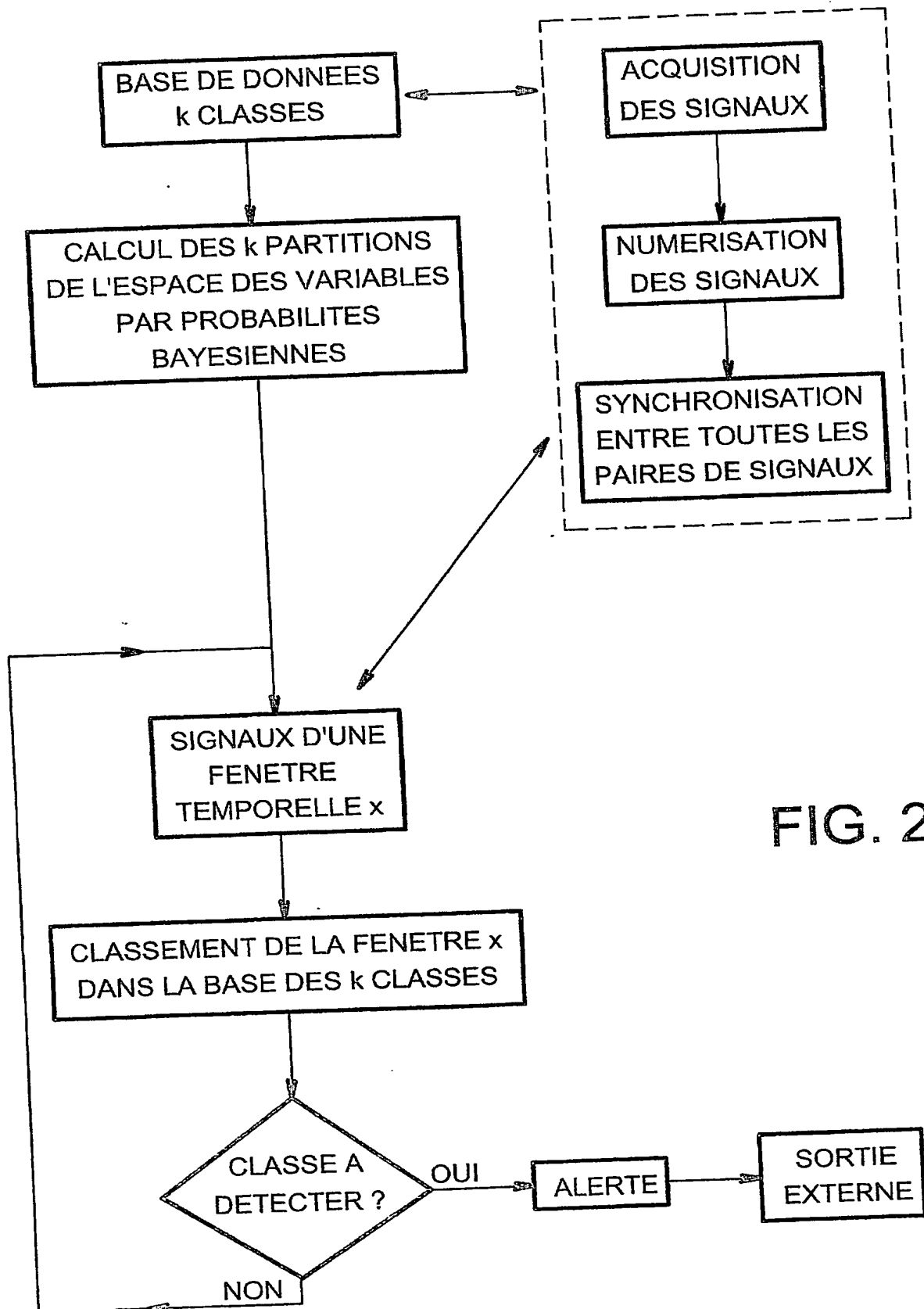


FIG. 2

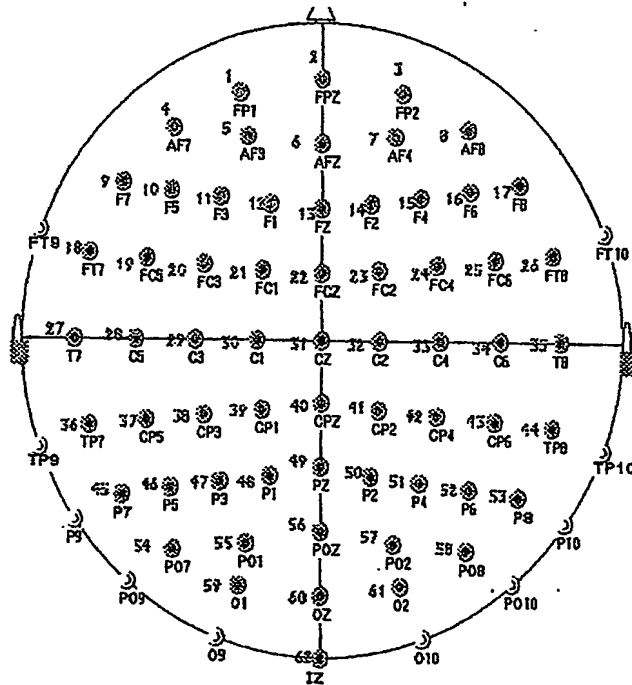
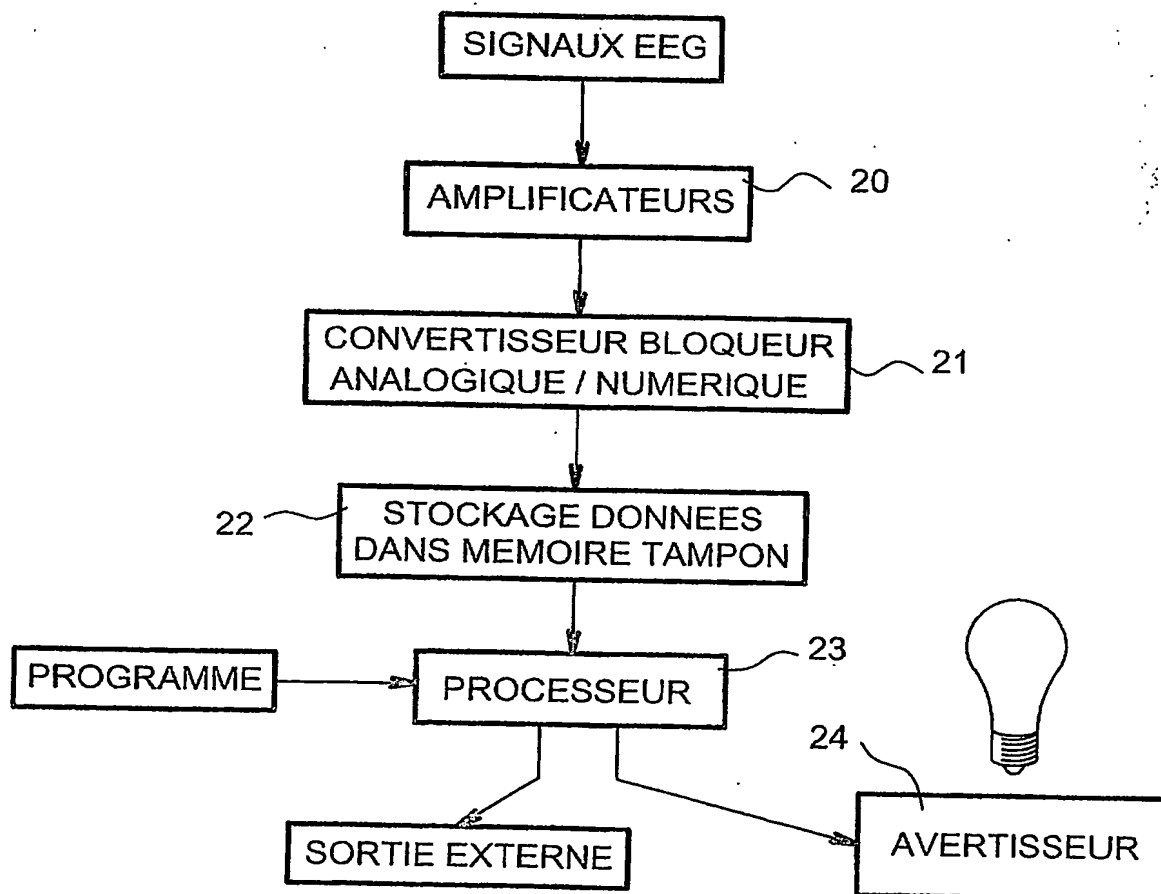
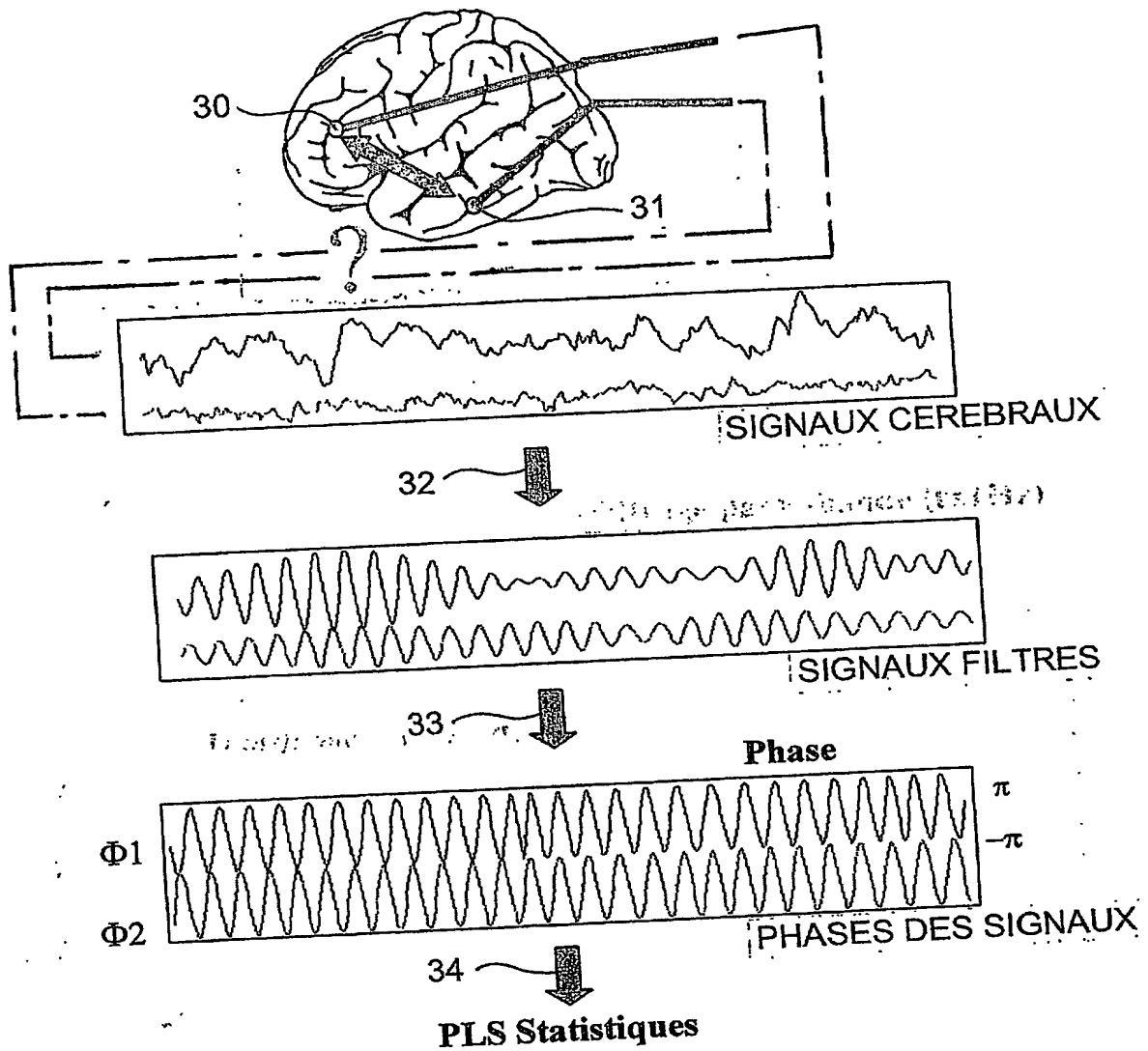


FIG. 3





• Entropie de $\Delta\Phi$

• niveau de signification:
Pour 95% des « surrogates »

$$0 \leq \gamma(f) \leq 1$$

FIG. 4

• variance circulaire de $\Delta\Phi$

$$VC = \left| \sum_{k=1}^N e^{i(\Delta\Phi_k)} \right|$$

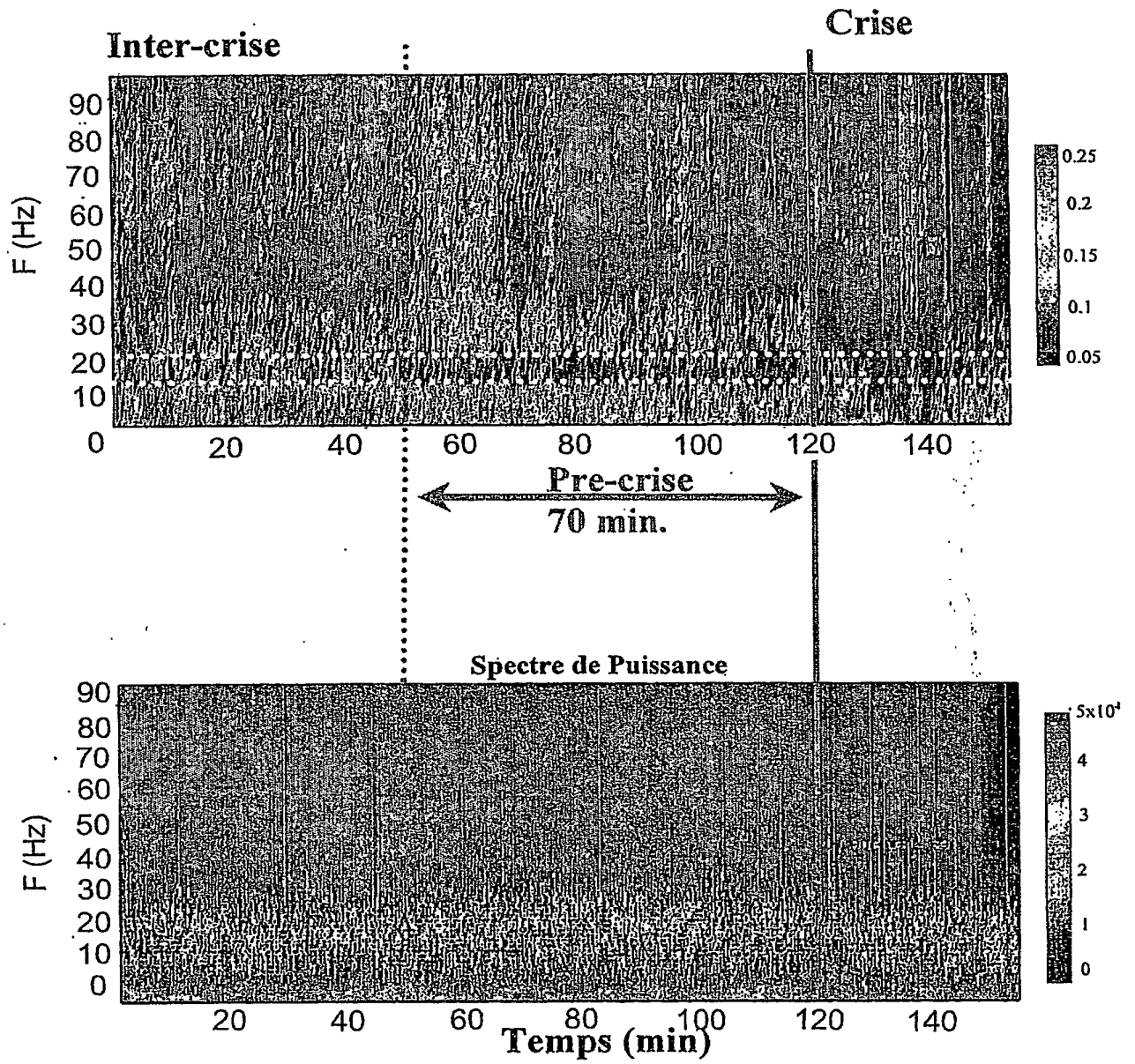


FIG. 5

reçue le 09/12/02



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 V

Vos références pour ce dossier
(facultatif)

B 14212/DB

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

02 13007 du 18.10.2002

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

PROCEDE ET DISPOSITIF DE SUIVI MEDICAL OU COGNITIF EN TEMPS REEL A PARTIR DE L'ANALYSE DE L'ACTIVITE ELECTROMAGNETIQUE CEREBRALE D'UN INDIVIDU, APPLICATION DE CE PROCEDE POUR CARACTERISER ET DIFFERENCIER DES ETATS PHYSIOLOGIQUES OU PATHOLOGIQUES.

LE(S) DEMANDEUR(S) :

CENTRE NATIONAL DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
3 rue Michel Ange
75794 PARIS CEDEX 16

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).

Nom		MARTINERIE	
Prénoms		Jacques	
Adresse	Rue	153 Chemin de la Hunière	
	Code postal et ville	91120	PALaiseau
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LE VAN QUYEN	
Prénoms		Michel	
Adresse	Rue	3 rue Bartholdi	
	Code postal et ville	75015	PARIS
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LACHAUX	
Prénoms		Jean-Philippe	
Adresse	Rue	14 rue Bobiere de Valière	
	Code postal et ville	92340	BOURG LA REINE
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) PARIS LE 27 Novembre 2002 J. LEHU 422-5/002			

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08


Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 2601

Vos références pour ce dossier (facultatif)		B 14212/DB	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02.13007 du 18.10.2002	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
PROCÉDE ET DISPOSITIF DE SUIVI MEDICAL OU COGNITIF EN TEMPS REEL A PARTIR DE L'ANALYSE DE L'ACTIVITE ELECTROMAGNETIQUE CEREBRALE D'UN INDIVIDU, APPLICATION DE CE PROCÉDE POUR CARACTERISER ET DIFFERENCIER DES ETATS PHYSIOLOGIQUES OU PATHOLOGIQUES.			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE 3 rue Michel Ange 75794 PARIS CEDEX 16			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		RENAULT	
Prénoms		Bernard	
Adresse	Rue	170 bis rue du Faubourg St Antoine,	
	Code postal et ville	75012	PARIS
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) PARIS LE 27 Novembre 2002 J. LEHU 422-5/002			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.